

---

## **EXTENSIÓN DE LA VIDA ÚTIL DE TAMIFLU® (oseltamivir phosphate)-Roche**

*De acuerdo a estudios de estabilidad realizados por F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD (Roche), la vida útil del producto TAMIFLU puede extenderse por 2 años para aquellos gobiernos que en teoría guardaron el producto en las condiciones indicadas por el fabricante (a temperaturas por debajo de 25° C).*

*Así, aquellas cápsulas compradas en 2004 y con fecha de vencimiento en 2009 podrían ser utilizadas hasta el 2011. El envejecimiento de las cápsulas puede mostrar signos de resecamiento u otras alteraciones físicas, lo cual no significa alteración de las especificaciones de calidad del producto.*

---

El 4 de Diciembre de 2007 la FDA (US)\* aprobó la extensión del período de vida útil de 5 a 7 años para las cápsulas de TAMIFLU® (oseltamivir phosphate) 30mg, 45mg, y 75mg de Roche, basándose en análisis estadísticos de estabilidad relacionados con especificaciones del producto terminado. Posteriormente los mismos estudios fueron presentados a la EMEA\*\* (European Medicines Agency) donde recientemente se ha aprobado la misma extensión de dos años en caso de que la OMS declare una pandemia de gripe A/H1N1

Por lo tanto, si bien la vida útil de las cápsulas de Tamiflu® que se compraron a partir del 2004 tienen una validez de 60 meses desde la fecha de producción (5 años), Roche puede garantizar que mientras se hayan almacenado de acuerdo con las especificaciones del laboratorio, tendrán una extensión del período de vida útil de 5 a 7 años.

Roche proporcionará datos de estabilidad más allá de los 5 años estándar, a partir de muestras retenidas de las cápsulas comerciales de Tamiflu, para evaluar extender la longevidad del producto y se brindará a los gobiernos y autoridades de salud un certificado de análisis que contenga estos resultados de las pruebas. El método analítico está disponible para que los gobiernos hagan sus propias pruebas de estabilidad de sus inventarios.

Donde los gobiernos hayan comprado Tamiflu para uso en la pandemia antes de los inventarios comerciales del 2004, el producto se vencerá antes. En estos casos Roche también está dispuesto a hacer pruebas con muestras (se necesita un mínimo de 6 paquetes) de los inventarios específicos de cápsulas de los gobiernos, y proporcionará los resultados a los gobiernos respectivos. Los costos incurridos (CHF 2,300) serán cubiertos por los dueños de los inventarios.

Dependiendo de los resultados de cada prueba, los gobiernos pueden usar su propia discreción y responsabilidad civil para juzgar si sería satisfactorio extender la vida útil de sus inventarios de cápsulas.

En caso de que un gobierno decida extender la vida media de su inventario para la pandemia, es su responsabilidad reetiquetarlo y reemplazar el inserto de producto a su sola discreción y bajo su propia responsabilidad.

Al expirar el período de vida útil de 5 años después de la fecha de producción, Roche no tiene responsabilidad civil alguna por el producto, aunque los gobiernos decidan extender la vida útil de sus inventarios de cápsulas, más allá de los 5 años.

La repetición de las pruebas de estabilidad por Roche, se aplicará solamente a los inventarios para la pandemia mantenidos por los gobiernos y no aplica para el inventario normal para la temporada.

---

\* Letter of Extension of shelf-life of TAMIFLU® capsules to 7 years – Prepared by Roche, May 30, 2008

\*\* EMEA Press Release, recommendations on extensión of shelf life for TAMIFLU – London, 8 May 2009

## Generalidades sobre ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

### Introducción

El fabricante es el responsable de la calidad de su producto y de que esta calidad se mantenga hasta el fin de la vida útil, para que cuando el medicamento sea consumido tenga los efectos farmacológicos adecuados y el paciente pueda restablecer su salud.

Cuando se desarrolla un producto farmacéutico, se deben diseñar y realizar estudios de estabilidad que permitan obtener información segura y evidencia de la variación de la calidad con una formulación y un envase determinado, durante el tiempo y bajo la influencia de las condiciones de almacenamiento a que está siendo sometido. Esta información permitirá proponer el período de validez durante el cual pueda utilizarse de forma segura y confiable.

La realización de estudios de estabilidad debe ser obligatoria para todo fabricante de productos farmacéuticos y formar parte de los requisitos para obtener el registro de medicamentos ante la autoridad competente.

La estabilidad de un producto farmacéutico depende principalmente de factores ambientales como la temperatura y humedad, que influyen en las propiedades físico-químicas y biológicas, debiendo tomarse en cuenta la forma farmacéutica y los envases primario y secundario.

Hay dos tipos de estudios de estabilidad: estabilidad de larga duración y estabilidad acelerada

### Estudio de Estabilidad de Larga Duración

Son validaciones de los experimentos en relación a las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto, durante y después del plazo de validez esperado.

Los resultados de los estudios de Estabilidad de Larga Duración se emplean para:

- establecer el período de vida útil;
- confirmar el período de vida útil proyectado;
- recomendar las condiciones de almacenamiento.

A los fines de estudios mundiales, son reconocidas 4 zonas climáticas:

Definiciones		Condiciones de Almacenamiento	
Zona	Clima	Temperatura (°C)	Humedad %HR
I	Templado	21	45
II	Subtropical, alta humedad	25	60
III	Caliente/Seco	30	35
IV	Caliente/Húmedo	30	70

El estudio de estabilidad debe estar basado variando los grados de:

- Temperatura / Tiempo / Humedad Relativa
- Intensidad de luz / Presión parcial de vapor

Para algunas formas farmacéuticas, como un líquido o un semi-sólido, debe también considerarse las siguientes temperaturas:

- por debajo de cero (-10°C a -20°C)
- ciclos de congelamiento y descongelamiento
- temperaturas entre 2°C a 8°C de heladera

Las condiciones experimentales de almacenamiento deben ser lo mas próximo posible a aquellas bajo las cuales el producto será almacenado en el mercado.

Los productos que contienen principios activos menos estables o formulaciones no adecuadas para el almacenamiento a altas temperaturas, deberán tener un Estudio de Larga Duración mas prolongado. En este caso el período de vida útil propuesto no debe exceder 2 veces el período cubierto por el Estudio de Larga Duración

### **Estudio de Estabilidad Acelerada**

Son estudios destinados a aumentar la velocidad de degradación química y la modificación física de una sustancia y/o alteraciones de características de la forma farmacéutica, usando condiciones forzadas de almacenamiento, con el propósito de monitorear las reacciones de degradación a prever el plazo de validez en las condiciones normales de almacenamiento.

Las condiciones del ensayo serán determinadas por la zona climática a la cual el producto será destinado y también por la forma farmacéutica del mismo.

Los estudios acelerados no son recomendables para las formas semisólidas y las formulaciones heterogéneas como las emulsiones.

Temperaturas alternativas:

<b>Zona climática</b>	<b>Definición</b>	<b>Condiciones forzadas de almacenamiento</b>
I	Templada	40°C - 75%HR - 3 meses
II	Subtropical con posible humedad alta	40°C - 75%HR - 3 meses
III	Cálida y seca	40°C - 75%HR - 6 meses o 50°C - 90%HR - 3 meses
IV	Cálida y húmeda	40°C - 75%HR - 6 meses o 50°C - 90%HR - 3 meses

Cuando se trate de formas farmacéuticas sólidas en envases semipermeables, se debe realizar el almacenamiento en condiciones de alta humedad relativa.

Cuando el producto se envase en recipientes que representen una barrera para el vapor de agua, no existe necesidad de realizar un almacenamiento en condiciones de alta humedad relativa.

Los ensayos de Estabilidad Acelerada permiten establecer un período de vida útil provisorio, pudiendo aceptarse 6 meses como requisito para el registro de un producto farmacéutico. Vencido el período definido como provisorio, el período de vida útil debe ser confirmado mediante la presentación de un estudio de Estabilidad de Larga Duración, realizados en las condiciones de almacenamiento determinadas para el producto.

Se puede establecer un período de vida útil tentativo de 24 meses cuando:

- el principio activo se considera estable
- existen datos indicativos de que formulaciones similares tienen período de vida útil de 24 meses o más
- hubiera continuidad en los Estudios de Larga Duración hasta alcanzar el período de vida útil

### **Frecuencia de los ensayos**

Durante la etapa de desarrollo del producto y como base para un procedimiento de registro del mismo, la frecuencia de los ensayos debe ser:

Para los Estudios acelerados: 0, 1, 2, 3 y cuando corresponda 6 meses

Para los Estudios de larga duración: 0, 6, 12 meses y después de este período, una vez al año.

En los casos de un monitoreo continuo, los lotes pueden ser ensayados cada año, siempre que no hayan sido introducidas modificaciones.

El período de validez está sujeto a cambios, que pueden ser solicitados por el fabricante a las autoridades sanitarias a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1 - Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms.

(34° Report: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations)

2.- MERCOSUR/GMC/RES N° 53/96 "Estabilidad de productos farmacéuticos"

3 - F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. (ROCHE) EXTENSION OF SHELF-LIFE OF TAMIFLU® (OSELTAMIVIR PHOSPHATE) CAPSULES TO 7 YEARS (FACT-SHEET 2009)